Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke München
(Vorstand: Professor Dr. med. et phil. Brünings)

Klinische Untersuchungen zur Wismutbehandlung und Wismutprophylaxe der Angina

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Wolfgang Hertneck
aus Apolda

München 1938
Buchdruckerei Franz X. Seitz, München, Rumfordstraße 23

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke München
(Vorstand: Professor Dr. med. et phil. Brünings)

Klinische Untersuchungen zur Wismutbehandlung und Wismutprophylaxe der Angina

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Wolfgang Hertneck
aus Apolda

München 1938
Buchdruckerei Franz X. Seitz, München, Rumfordstraße 23

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Referent: Dozent Dr. Greifenstein

Tag der mündlichen Prüfung: 28. November 1938.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Die Anginabehandlung ist im allgemeinen eine symptomatische und richtet sich vorwiegend gegen die subjektiven Beschwerden. Eine kausale Therapie hat bisher noch zu keinem nennenswerten Erfolg geführt. Es ist daher verständlich, daß allerorts versucht wurde, ursächliche Zusammenhänge auszuschalten, die für die Entstehung einer Angina in Betracht zu ziehen sind. Gleichwohl, ob es sich um autogene Entstehungsarten handelt oder um heterogene Umwelteinflüsse, der Kampf gegen die Angina blieb erfolglos. Wenn trotzdem immer wieder das Anginaproblem aufgegriffen wurde, so deshalb, weil die Angina eine der häufigsten Erkrankungen darstellt, von der wohl kein Mensch im Laufe seines Lebens verschont bleibt. Die Bedeutung ihrer Behandlung, noch wichtiger vielleicht der vorbeugenden Maßnahmen, liegt nun aber nicht darin, die oft nur harmlosen, wenn auch subjektiv recht unangenehmen Erscheinungen zu mildern oder zu umgehen, sondern gleichzeitig damit auch den möglichen schweren örtlichen und allgemeinen Komplikationen vorzubeugen. Die Entstehung von Peritonsillar-Abszessen im Verlauf einer Angina oder im Anschluß daran, mit phlegmonösen Komplikationen bis zu den schwersten klinischen Bildern einer Halsphlegmone, kann immer wieder beobachtet werden. Nicht selten endet eine „harmlose" Angina mit einem Exitus. Aber auch im Anschluß an akute oder chronische Anginen auftretende Herz-, Nieren- und Gelenkerkrankungen stellen, neben der Bedeutung für den einzelnen Menschen, einen großen Anteil in unserem Krankengut dar. Rein arbeitssoziologisch und wehrpolitisch gedacht, steht die Anginabehandlung und ihre Prophylaxe mit in erster Linie ärztlichen Denkens. Bei einer Vermeidung der oft harmlosen Verlaufsformen ließe sich ein unübersehbarer Verlust auf dem Arbeitsmarkt beheben. Schließlich ist der Angina noch durch besondere Beziehungen zu unserem Fachgebiet eine hohe Bedeutung beizumessen, nämlich als post-

operative oder traumatische Angina, wie sie nach endonasalen Eingriffen auftreten kann.

Über die Entstehung und den ursächlichen Zusammenhang der postoperativen Angina hat sich besonders in der letzten Zeit ein umfassendes Schrifttum entwickelt *(Eigler, Geßner, Giese, Greifenstein, Uffenorde, Mies* u. a.). Im wesentlichen stehen sich zwei Auffassungen über die Ätiologie der traumatischen Angina gegenüber, einmal der über den Lymphweg von der Nase nach den Tonsillen erfolgte Sekundärinfekt, andererseits eine primäre Infektion der Tonsillen durch ungeklärte Vorgänge. Untersuchungen aus neuerer Zeit von *Waldapfel,* der experimentell nachweisen konnte, daß auf dem Venenweg von dem Schwellgewebe der Nasenmuscheln über das Netz der Rachenvenen eine Infektion der Tonsillen möglich ist, lassen die Entstehung der postoperativen Angina erklären.

Der Verlauf der postoperativen Angina ist nach unseren Erfahrungen im allgemeinen ein kürzerer, als bei der genuinen Angina. Meist zeichnet sie sich auch durch einen leichteren Verlauf aus und steht hinsichtlich der postanginösen Komplikationen hinter den gewöhnlichen Anginen zurück. Diese Erwägungen werden auch von *Herbst* geteilt.

Bemerkenswert ist der Anteil der postoperativen Anginen bezüglich ihres Auftretens nach den verschiedenen endonasalen Eingriffen. *Uffenorde* und *Giese* geben in ihrer Monographie „Angina und Wetter" Häufigkeitszahlen an, wonach an Hand eines umfangreichen Materials von 18 deutschen Fachkliniken bei 5,7% aller ausgeführten Operationen eine postoperative Angina aufgetreten ist. Dabei dürften auch geographische Unterschiede eine gewisse Rolle spielen. An erster Stelle der errechneten Hundertsätze stehen die Nasenoperationen mit 14%. Davon entfällt der Hauptanteil wiederum auf die Septumoperationen mit 66% postoperativer Anginen gegenüber 18% bei Nebenhöhlenoperationen, 13% bei Muschelkappungen und -ätzungen, sowie zusammen 3% nach Nasentamponaden (Nasenplastik) und Entfernen von Nasenpolypen.

Ebenso auffallend wie ungeklärt erscheint die Tatsache, daß gerade auf Septumoperationen der weitaus höchste Hundertsatz, zwei Drittel aller postoperativen Anginen, entfällt und nicht, wie vielleicht zu erwarten, auf die Operationen der Nasennebenhöhlen mit ihrem eitrigen Sekret. Ähn-

liche Verhältniszahlen konnte auch *Geßner* an der Marburger Klinik in seiner fünf Jahrgänge umfassenden Statistik feststellen. Nach den Erhebungen von *Greifenstein* (Untersuchungen zur Meteoropathologie und Prophylaxe der postoperativen Angina) ist die postoperative Angina in München besonders häufig. Untersuchungen in dieser Hinsicht an der Münchener Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik an dem Krankengut von fünf Jahren ergaben in 19% der Fälle eine postoperative Angina nach endonasalen Eingriffen, während der durchschnittliche Hundertsatz bei Septumoperationen sogar 33% betrug. An unserer Klinik konnte ähnlich den Feststellungen *Gieses* ebenfalls ein Häufigkeitsmaximum für die Monate November bis März beobachtet werden. *Giese* stellte an Hand seiner Sammelstatistik eine Häufigkeitskurve auf, die Mitte Oktober ansteigt, einige Schwankungen zeigt, und bis Mitte April wieder abfällt. Die Kurve der postoperativen Angina verläuft etwa parallel dazu. Nachdem von *Greifenstein* an unserer Klinik ausgedehnte Untersuchungen und Registrierungen über das Auftreten der postoperativen Angina durchgeführt wurden, ist unsere Anteilnahme an allen Berichten über therapeutische Erfolge verständlicherweise eine große.

In den letzten Jahren sind zahlreiche Untersuchungen über Prontosilbehandlung angestellt worden. Rein theoretisch waren sie insofern erfolgversprechend, als die Angina eine typische Streptokokkenerkrankung darstellt. Auch klinisch lagen günstige Berichte vor. Neben Erfolgen bei Puerperalsepsis *(Fuge)* und Streptokokkensepsis *(Schranz)* teilten *Klee* und *Römer* ihre guten Erfahrungen der Prontosilbehandlung bei chronischen Tonsillitiden, Erysipel und vor allem bei septischen Anginaformen mit. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die therapeutischen Erfolge des Prontosils bei Angina einer exakten Nachprüfung an einem größeren Krankengut nicht standhalten konnten, daß vor allem keine prophylaktische Wirkung auf die postoperative Angina festzustellen war *(Hoppe:* Klinische Untersuchungen über die prophylaktische und therapeutische Wirksamkeit von Prontosil auf die postoperative und genuine Angina). Das Ergebnis einer Prontosilversuchsreihe an unserer Klinik machte alle Erwartungen auf eine günstige Beeinflussung zunichte. Weder der Ablauf der genuinen wie der postoperativen Angina konnte verkürzt werden, noch war durch prophylaktische

Verabreichung von Prontosil, kombiniert als Injektion und Tablettenform, eine Häufigkeitsabnahme der postoperativen Angina zu erkennen. Als weiteres chemisches Präparat, dem ein günstiger Einfluß auf den Ablauf der Angina zugeschrieben wird, muß das Wismut gelten.

Als Begründer der Wismutmethode in der Anginabehandlung ist Aristides *Monteiro* anzusehen. Er wandte erstmals bei Angina subkutane Injektionen von Wismut an und konnte nach seinen Veröffentlichungen über gute Erfolge bei den unspezifischen Formen berichten. Das zur Anwendung gelangende Jodwismutchininpräparat war besonders wirksam gegen hämolytische Streptokokken, dagegen nicht gegen Staphylokokken. Peritonsilläre Abszesse und Angina phlegmonosa konnten nicht beeinflußt werden. Dieser Behandlungsweise stand man anfänglich aber mit einer gewissen Skepsis gegenüber. Vaz *de Mello* zeigte jedoch 1935 im Jahrbuch für Kinderheilkunde gleich gute Erfolge in der Anginabehandlung mit Wismut auf. In seinem Bericht „130 Fälle akuter Angina bei Kindern mit Wismut geheilt" spricht *de Mello* von einer „Postwismut-Epoche", die er in krassen Gegensatz zur „Vorwismutzeit" setzt. Bei allen mit Wismut behandelten Anginen im Kindesalter fand er eine wesentliche Herabsetzung der Krankheitsdauer und ein sofortiges Rückgehen der Entzündungserscheinungen an den Mandeln.

Jetzt ging man auch in Deutschland daran, diese Behandlungsweise bei der Angina anzuwenden. *Boese* stellte Versuche mit einem Jodchininwismutpräparat an, indem er bei 140 Fällen akuter eitriger Angina die eine Hälfte mit diesem Präparat, die andere mit üblichen Maßnahmen behandelte. Das Untersuchungsergebnis sprach eindeutig für die Wismutbehandlung. Auch glaubte *Boese* einen günstigen Einfluß auf postanginöse Komplikationen feststellen zu können. Weitere Versuche in dieser Richtung führte *Berberich* durch, der mit dem Wismutpräparat Lecibis eine günstige Beeinflussung auf den Ablauf der Angina beobachten konnte. Etwa 50 Fälle wurden mit Lecibis behandelt, und zwar setzte die Behandlung bei den ersten Anzeichen ein, selbst wenn nur der Verdacht einer beginnenden Angina bestand. *Berberich* beschreibt unter anderem einen besonders gelagerten Fall, der mit einem Ödem der Uvula, der linken Tonsille sowie des linken vorderen und hinteren Gaumenbogens einherging. Bereits nach knapp 24 Stunden war kein Ödem mehr zu erkennen

und der 68jährige Patient von subjektiven und objektiven Krankheitserscheinungen frei. Bei eingehender Beobachtung der Angina kann man jedoch bisweilen feststellen, daß auch ein anfänglich schwerer objektiver Befund am Rachenring und an den Tonsillen ohne besondere Medikation in kürzester Zeit abklingt, so daß es keinesfalls sichergestellt erscheint, ob das rasche Abklingen des Ödems mit den dadurch bedingten Beschwerden in diesem Falle auf die Verabreichung eines Präparates zurückzuführen ist. Auffallend in der Behandlung der Angina ist ja immer wieder die starke Variation ihrer Verlaufsformen. *Berberich* glaubt jedoch nach seinen Erfahrungen, die Angina mit Lecibis in mindestens der Hälfte der üblichen Zeit zur Ausheilung bringen zu können. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt *Zeidler* nach seinen Untersuchungen mit Lecibis an der Ohren-, Nasen- und Halsstation des Rainer-Spitals in Wien. Er bezeichnet Lecibis als ein „gutes, ungefährliches Therapeutikum mit kupierender und entzündungshemmender Wirkung bei allen akuten Fällen". Dabei betont *Zeidler*, daß die Injektionen nur dann einen Erfolg versprechen, wenn sie bei den ersten Krankheitszeichen verabreicht werden. In späteren Stadien, sowie bei chronischen Tonsillitiden und Abszeßbildung konnte er keine Wirkung des Präparates feststellen. *Buhre* behandelte 1937 ebenfalls mit Lecibis 25 Fälle interkurrenter Angina und beobachtete bei allen Fällen einen vorzüglichen Erfolg. Eine besondere Wirksamkeit des Präparates glaubt er in der Vermeidung von Nacherkrankungen zu sehen, da alle mit Lecibis behandelten Fälle ohne Komplikationen abklangen. Nun sind ja die postanginösen Komplikationen zum Glück nicht allzu häufig, so daß es gut denkbar ist, daß diese 25 Anginen auch ohne Lecibis primär abgeheilt wären. *Buhre* faßt seine Erfahrungen dahingehend zusammen, daß er die Hauptbedeutung der Wismuttherapie nicht in der Abkürzung der Krankheitsdauer, sondern vielmehr in der Vermeidung von Komplikationen sieht.

Gute Erfolge in der Anwendung des Wismutpräparates Casbis werden von *Isselhard* angegeben, der die Wismutbehandlung „wirtschaftlich wie wirkungsvoll" bezeichnet und besonders auf ein Abnehmen der postanginösen Komplikationen hinweist. Das Präparat wurde von ihm auch bei Kindern angewendet, ohne Schädigungen hervorzurufen. Die einzige Gegenindikation sieht *Isselhard* bei Tuberkulose,

schwerer Herzinsuffizienz und Nierenentzündungen. Ein Versagen des Casbis stellte er bei der Angina Plaut-Vincenti fest. Das ist eigentlich verwunderlich, da Wismut in der Luesbehandlung erfolgreiche Anwendung gefunden hat und bei Lues wie Angina Plaut-Vincenti ähnliche Erreger eine Rolle spielen. Mit dem gleichen Präparat hat *Imhof* an einem größeren Krankengut Erfahrungen gesammelt, die er in der Münchener Medizinischen Wochenschrift 1938 veröffentlicht. Er berichtet darin auch von einem Selbstversuch: Auf Verabreichung von einer Ampulle Casbis etwa 12 Stunden nach dem Auftreten plötzlicher schwerer Krankheitserscheinungen und Fieber von 39° sind die Temperaturen im Laufe des Tages auf 36,7° abgesunken sowie die subjektiven Beschwerden gebessert. Am zweiten Krankheitstag kaum noch Krankheitsgefühl bei fast völlig abgeklungenem Lokalbefund. *Imhof* hat an Hand seiner Versuchsreihe einen 90prozentigen Erfolg mit Casbis beobachten können und stellt eine Abkürzung der Erkrankung auf mehr als die Hälfte gegenüber früher fest, betont die einfache Anwendung, die Unschädlichkeit des Präparates und dessen Wirtschaftlichkeit.

Von seiten des Heeres-Sanitätswesens wurde diese Methode ebenfalls mit verständlichem Interesse aufgenommen. Am Standortlazarett in Potsdam durchgeführte Versuche mit dem Wismutpräparat Etosio zeigten günstige Erfolge *(Stiehr)*. Bei 90% sämtlicher Fälle sank die Temperatur innerhalb 12—24 Stunden ab, während bei den verbleibenden 10% eine Abfieberung spätestens nach 3 Tagen erfolgte. Wie bereits von *Isselhard* erwähnt, wurde auch mit Etosio keine Beeinflussung der Angina Plaut-Vincenti erreicht, wie auch die Bildung von Peritonsillarabszessen nicht vermieden werden konnte.

Nach *Nuernbergk* wird die unspezifische Angina mit dem von ihm ausprobierten Spirobismol ebenfalls schlagartig beeinflußt. Er zeigt zwei aus der Reihe seiner 34 mit Wismut behandelten Fälle auf, bei denen nach Septumresektion am 5. bzw. 7. Tag eine postoperative Angina auftrat und nach Verabreichung von 1 ccm Spirobismol die Temperaturen kritisch abfielen und der Befund sich rasch besserte. Nun ist ja die Verlaufsform einer postoperativen Angina gegenüber der genuinen oftmals mehr zusammengedrängt. Einem plötzlich hohen Temperaturanstieg mit entsprechen-

den Beschwerden folgt ein ebenso rasches kritisches Absinken. Das Abklingen einer postoperativen Angina nach 2—3 Tagen können wir an unserem Krankengut ohne Wismut ebenfalls feststellen.

Köhler beschreibt seine Erfahrungen mit Wismut bei Anginen im Kindesalter. Er kommt zu der Überzeugung, daß Wismutinjektionen, die nicht sofort zu Beginn der Erkrankung gegeben werden, zu keinem Erfolg führen, wie auch bei Kleinkindern der Erfolg ausblieb. Im Vergleich mit entsprechenden Kontrollen konnte er jedoch feststellen, daß die Fieberdauer eine wesentliche Abkürzung erfuhr, wenn die Behandlung schon am ersten oder zweiten Tag erfolgte. Vergleichsurteile in dieser Beziehung fehlen uns vollständig, da wir an unserer Klinik nur in den allerseltensten Fällen eine kindliche Angina beobachten können. Der Grund hierfür dürfte darin zu sehen sein, daß an Angina erkrankte Kinder entweder in hausärztlicher Behandlung stehen oder zumeist in Kinderkliniken Aufnahme finden. Auch über postoperative Anginen verfügen wir bei unserem Krankengut an Kindern höchst selten. Dies liegt einmal darin, daß wir die endonasalen Eingriffe, zumeist Adenotomien, vorwiegend ambulant durchführen und uns daher die Kontrolle fehlt, während andererseits bei den stationären Fällen Adenotomie und Tonsillektomie in einer Sitzung vorgenommen werden.

Lediglich *Bartels* kam zu der Feststellung, daß die Behandlung der unspezifischen Angina im Kindesalter durch Wismut gegenüber der alten antiphlogistischen keinerlei Vorteile erkennen läßt, was wesentliche Verkürzung der Krankheitsdauer, schnelleres Abstoßen der Beläge, rascheres Nachlassen der Beschwerden und Verhütung von Komplikationen betrifft.

Nach diesen durchweg optimistisch gehaltenen Berichten erschien es uns naheliegend, das Wismut einmal therapeutisch und prophylaktisch anzuwenden, wie es *Hoppe* beim Prontosil gemacht hat. Zur Durchführung unserer Untersuchungen bedienten wir uns des von der Arzneimittelfabrik G. m. b. H. Bykopharm in Frankfurt am Main hergestellten Wismutpräparates Lecibis. Wir hegten berechtigte Hoffnung, doch endlich im Wismut ein wirksames Mittel gegen die Angina zu finden, zumal die bei uns in den letzten Jahren durchgeführten Versuche mit den verschiedensten

Präparaten (Neosalvarsan, Spirozid, Detoxin, Prontosil) keinen Effekt zeigten. Wir entschlossen uns daher, die von *Berberich, Buhre, Zeidler* beschriebenen Erfolge mit Lecibis an unserem Krankengut einer genauen Nachprüfung zu unterziehen.

Lecibis ist ein trikamphokarbonsaures Lecithin-Wismut, das, wasserunlöslich, durch die Bindung des Wismutsalzes an Lecithin über eine hohe Lipoidlöslichkeit verfügt.

Von der Tatsache ausgehend, daß Wismut als Schwermetall, ähnlich dem Arsen, in der Luestherapie einen immer größeren Raum einnehmen wird, hat *Schmid-La-Baume* Versuche über das Eindringungsvermögen des Lecibis angestellt. Er fand dabei eine hochgradige Anreicherung im Rückenmark sowie Gehirn und hält daher das Wismut in der Luesbehandlung für wertvoll. Weiterhin berichten *Fischl* sowie *Sallak* über Versuche mit Lecibis bei der Syphilis. Beide sprechen dem Wismut eine große Wirksamkeit zu. *Barkan* und Mitarbeiter berichten über ihre Resorptions- und Ausscheidungsversuche mit Lecibis. Sie konnten am Tierversuch eine rasche Resorption nachweisen. Bereits nach 24 Stunden erfolgte eine Ausscheidung von Lecibis im Stuhl und vorwiegend im Urin. Daraus erhellt die Tatsache, daß nicht nur eine schnelle Resorption einsetzt, sondern auch eine frühzeitige Ausscheidung. An ihren Versuchen zeigten *Barkan* und Mitarbeiter auch eine über längere Zeit anhaltende Ausscheidung. Damit wird eine gewisse Depotwirkung gewährleistet. Beide Faktoren, rasche und anhaltende Wirkung, sind für eine Anginabehandlung äußerst wichtig. Auch über die Resorption des Lecibis vom Verdauungskanal aus berichtet *Barkan* an Hand seiner Tierversuche.

Das Präparat kommt als klare, ölige Flüssigkeit in den Handel und enthält 0,04 Gramm metallisches Wismut pro Kubikzentimeter. Neuerdings wird Lecibis auch in Zäpfchen hergestellt und soll sich in dieser Form besonders bei Kindern bewähren.

Zur Durchführung unserer Versuchsreihe wählten wir die Monate Dezember bis März, weil in ihnen nach den Feststellungen *Greifensteins* an der Münchener Klinik mit der größten Anginahäufigkeit, insbesondere bei der postoperativen Form, zu rechnen war, und zweitens wurden diese Monate gewählt, weil für diese Zeit Vergleichszahlen aus früheren Jahren vorlagen. Während dieser vier Monate

haben wir nun jede Angina und jeden endonasalen Eingriff tabellarisch aufgezeichnet. Außer den submukösen Septumresektionen, die an unserer Klinik in der Häufigkeit der nachfolgenden Angina vor Muschelkappungen, hinteren Enden und Adenotomien weitaus an erster Stelle stehen, wurden auch sämtliche Nebenhöhlenoperationen prophylaktisch mit Lecibis behandelt.

Wir waren uns im klaren, daß besonders bei den mit Angina zur Aufnahme kommenden Kranken leicht ein therapeutischer Trugschluß in Erscheinung treten konnte, wenn nach Verabreichung von Lecibis etwa schon nach kurzer Zeit Temperaturabfall und Besserung des Befundes auftreten würde. Bei den schon vor Klinikaufnahme bestehenden Anginen hätte vielleicht auch ohne Medikation dann ein Abklingen festgestellt werden können.

Es lag uns demnach daran, die Anginen möglichst schon in ihrem Anfangsstadium zu erfassen. Diese Gewähr schien uns bei den postoperativ auftretenden sowie bei den stationär entstandenen Anginen gegeben. Unser Hauptmerkmal war also auf die Prophylaxe und Behandlung der postoperativen, traumatischen Angina gerichtet, da hierbei die Behandlung sofort beim ersten Anzeichen einsetzen konnte. Jedoch wurden auch sämtliche unter unseren Augen auf den einzelnen Abteilungen entstandenen sowie die zur Aufnahme gelangenden genuinen Anginen mit Lecibis behandelt. Unsere Untersuchungsreihe erstreckte sich auf alle erwachsene Kranke. Von einer Erfassung der Kinder wurde aus den oben schon erwähnten Gründen Abstand genommen. Die durchschnittliche Belegziffer während dieser Zeit für die Männer- und Frauenstationen betrug 75 im Monat.

In der Behandlungsweise gingen wir folgendermaßen vor: Bei den ersten Anzeichen einer Angina bzw. sofort nach Aufnahme eines Anginakranken wurde 1 ccm Lecibis intraglutäal verabfolgt. Die Injektion wurde während des ersten Versuchsmonats am zweiten Tag, während der übrigen drei Monate am folgenden Tag wiederholt. Lediglich zweimal wurde wegen schwerer Nierenschädigung kein Lecibis gegeben.

Ähnlich verfuhren wir bei der prophylaktischen Anwendung des Lecibis. Nach jedem endonasalen Eingriff bekam der Kranke sofort nach der Operation 1 ccm Lecibis intraglutäal. Diese Injektion wiederholten wir am zweiten Tag

post operationem. Trat trotz der Prophylaxe eine postoperative Angina auf, so erhielt der Kranke sofort nochmals eine Injektion, die, wie bei der Behandlung der genuinen Angina, am folgenden Tag wiederholt wurde.

Wenn wir nun die operativ aufgetretenen Anginen der Zahl der endonasalen Operationen gegenüberstellen, ergibt sich folgende Übersicht:

Dezember bis März 1938

		postoperative Anginen	Prozentsatz
Endonasale Operationen	113	31	27,4
davon auf Septumresektionen entfallend	54	22	40,7

Nach unseren Versuchen mit Lecibis lassen sich die von *Hoppe* angegebenen Tabellen für das prozentuale Auftreten der postoperativen Angina an unserer Klinik seit 1931 für die Jahre 1937 und 1938, und zwar für die Monate Januar und Februar, folgendermaßen ergänzen:

Tabelle I:

Monat Januar		Zahl der endonas. Operat.	Gesamtzahl d. postoperat. Anginen	davon Septumoperationen	auf Sept.-Op. entfallende Anginen
1931	ohne Prophylaxe	17	6 (35 %)	11	4 (36 %)
1932	„ „	28	21 (3,5%)	11	0 (0 %)
1933	„ „	24	7 (29 %)	9	4 (44 %)
1934	„ „	23	8 (34 %)	9	3 (33 %)
1935	„ „	56	10 (17 %)	20	5 (25 %)
1936	mit Prontosil	31	10 (32 %)	18	9 (50 %)
1937	ohne Lecibis	17	3 (17 %)	7	1 (14 %)
1938	mit Lecibis	38	14 (37 %)	19	10 (53 %)

Monat Februar Tabelle II:

1931	ohne Prophylaxe	21	3 (14 %)	7	3 (43 %)
1932	„ „	22	6 (27 %)	11	3 (27 %)
1933	„ „	14	5 (35 %)	1	1 (100 %)
1934	„ „	23	13 (56 %)	10	5 (50 %)
1935	„ „	28	7 (25 %)	15	4 (26 %)
1936	mit Prontosil	39	11 (28 %)	17	5 (29 %)
1937	ohne Lecibis	26	6 (23 %)	8	3 (37 %)
1938	mit Lecibis	25	8 (32 %)	13	7 (54 %)

Stellen wir einmal an Hand dieser Tabellen für die Jahre 1931 bis 1937 die Durchschnittswerte der postoperativen Angina im Januar mit 23,9% und im Februar mit 29,7% den beobachteten postoperativen Anginen der gleichen Monate aus dem Jahre 1938 gegenüber, so müssen wir feststellen, daß trotz Verabreichung von Lecibis der Hundertsatz im Januar mit 37% und im Februar mit 32% noch um einiges höher liegt. Während dieser beiden Monate entfallen auf die Septumoperationen im Januar sogar 53% und im Februar 54% postoperative Anginen. Demnach trat bei jeder zweiten Septumoperation eine postoperative Angina auf, eine Tatsache, die es verständlich erscheinen läßt, daß wir während der Versuchsmonate einmal über kurze Dauer nur die dringendsten endonasalen Eingriffe vornahmen und alle anderen Operationen zurückstellten.

Neben der Prophylaxe bei 113 endonasalen Operationen und der Behandlung von 31 postoperativen Anginen wurden während der gleichen vier Monate 49 genuine Anginen mit Lecibis behandelt. Wir verfügen demnach neben der Anginaprophylaxe bei 113 Fällen über 80 mit Lecibis behandelte Anginen.

In diesem Zusammenhang möchten wir erwähnen, daß auch wir, wie von anderen Autoren (*Berberich, Zeidler* u. a.) hervorgehoben, keinerlei Nebenerscheinungen durch das Wismut feststellen konnten. Die Injektionen mit Lecibis in trokkener Spritze waren völlig schmerzlos. Dagegen traten bei wasserfeuchter Spritze Schmerzen an der Injektionsstelle auf, die tagelang anhielten. Infiltrationen oder Abszeßbildung an der Applikationsstelle konnten wir nicht beobachten. Ebenso stellten sich keine Nierenschädigungen ein. Geringe Eiweißausscheidung sowie leichter Sedimentbefund, die ja häufig als Nebenerscheinung bei der Angina auftreten, wurden nach Verabreichung von Lecibis nicht beeinflußt, weder in günstigem noch in ungünstigem Sinne. Auch einen Wismutsaum am Zahnfleisch konnten wir bei manchen stark kariösen Gebissen, trotz mehrmaliger Injektionen in einigen Fällen, nicht beobachten.

Nach dem prozentualen Auftreten der postoperativen Angina während unserer Versuchsmonate zu urteilen, ist bei Vergleich der seit 1931 geführten Statistik kein Nachlassen der postoperativen Angina, insbesondere nicht nach den prädestinierenden Septumresektionen, zu erkennen. Wie aus der

Tabelle für die Monate Januar und Februar zu entnehmen ist, lag der Prozentsatz der postoperativen Anginen während der Lecibis-Versuchsmonate weit höher als in den gleichen Monaten ohne Lecibis-Prophylaxe. Dieser Vergleich könnte als Zufallsergebnis angesehen werden, doch begründet sich unsere Beurteilung rückläufig auf die Prozentzahlen derselben Monate bis 1931, so daß danach mit Recht von einem Versagen des Lecibis bei der Prophylaxe der postoperativen Angina gesprochen werden kann.

Aber auch der Ablauf der postoperativen Angina erfuhr während unserer Versuchsmonate keine nennenswerte Abkürzung. Durchschnittlich waren die objektiven Erscheinungen wie auch das subjektive Befinden erst am dritten Tage wieder zur Norm zurückgekehrt. Erfahrungsgemäß zeigt aber die postoperative Angina gegenüber der genuinen einen kürzeren Verlauf, der nach unseren mehrjährigen Erhebungen zwischen zwei und drei Tagen liegt. Der Lokalbefund ließ allerdings während der Versuchsmonate an den Tonsillen meist nur eine Rötung und Schwellung erkennen, dagegen keine ausgesprochenen Beläge, in einigen Fällen nur leichte Stippchenbildung. Jedoch konnten wir das von anderen Autoren beschriebene Absinken der Temperaturen nach Lecibis-Behandlung nicht bestätigen. Im Gegenteil mußten wir bei einigen Fällen trotz vorausgegangener Prophylaxe und sofortiger Injektion am ersten Krankheitstag feststellen, daß die Temperaturen noch anstiegen, zumindest keine Senkung erfuhren.

Zwei Beispiele mögen als Beleg für diese Feststellung gelten:

Der 26jährige Patient Rudolf R. kommt ohne besondere Vorgeschichte am 24. I. 38 wegen behinderter Nasenatmung zur stationären Aufnahme. Am gleichen Tage wird die submuköse Septumresektion in Lokalanästhesie vorgenommen. Die vorher rektal gemessene Temperatur betrug 37°. Urin ohne krankhaften Befund. Nach der Operation erhält R. prophylaktisch 1 ccm Lecibis intraglutäal. Diese Injektion wird am 26. I. wiederholt.

28. I. (4. Tag p. o.): Leichte Schluckbeschwerden, morgens um 6 Uhr gemessene Temperatur 36,5°. Sofortige Verabreichung von 1 ccm Lecibis. Bis zum Nachmittag vermehren sich die subjektiven Beschwerden. Beide Tonsillen

zeigen starke Rötung und leichte Beläge. Temperatur um 16 Uhr 38,9°.

29. I.: Morgentemperatur 39°. Tonsillenbefund unverändert. Nochmalige Lecibisgabe (4. Injektion). Am Nachmittag steigt die Temperatur auf 40,1°.

30. I.: Temperatur morgens 38,7°, nachmittags 38,8°. Die Beläge gehen zurück. Rötung der Tonsillen besteht weiter, Schluckbeschwerden geringer.

31. I.: Morgentemperatur nochmals 38,5°, dann Absinken zur Norm. An den Tonsillen ist lediglich noch eine leichte Rötung zu erkennen. Schluckschmerzen bestehen nicht mehr. Im Urin ist eine leichte Eiweißausscheidung zu beobachten, die aber in Einrechnung der hohen Temperaturen nicht als Wismutschädigung aufgefaßt werden kann.

Der 36jährige Patient Eduard W. wird am 11. I. 38 zur Septumresektion bei bestehender chronischer Tonsillitis aufgenommen.

12. I.: Tonsillektomie in Lokalanästhesie. Normaler Heilverlauf in den folgenden Tagen.

20. I.: Septumresektion in Lokalanästhesie. Prophylaktische Gabe von 1 ccm Lecibis. Wiederholung am 22. I.

24. I. (4. Tag p. o.): Nachmittags starkes Frösteln, plötzlicher Temperaturanstieg auf 40,0°. Heftige Schluckschmerzen. Seitenstränge beiderseits hochrot, verdickt, keine Beläge. Tonsillenbett beiderseits und Nase zeigen normalen Befund. 1 ccm Lecibis.

Die Temperaturkontrollen während der Nacht zeigen um 22 Uhr 39,6°, um 24 Uhr 40,5°.

25. I.: Morgentemperatur 40,0°. Wiederum 1 ccm Lecibis (4. Injektion). Der Lokalbefund an den Seitensträngen ist unverändert, Beläge, auch Stippchen sind nicht zu erkennen. Temperatur um 18 Uhr 40,2°, um 20 Uhr 40,4°.

26. I.: Die Temperaturen bewegen sich um 39,7°. Die Rötung und Schwellung an den Seitensträngen besteht noch, zeigen aber ein geringes Nachlassen.

28. I.: Es bestehen keine objektiven und subjektiven Zeichen einer Angina mehr, nachdem die Temperaturen am Vortage zur Norm abgefallen waren. Der Patient wird zwei Tage später auf eigene Verantwortung entlassen.

Wenn auch bei dem von uns beobachteten Krankengut keine schweren Anginafälle mit postanginösen Komplikatio-

nen auftraten, eine Erscheinung, die vielleicht für das Lecibis sprechen könnte, müssen wir doch die Tatsache berücksichtigen, daß wir an unserer Klinik nur selten einmal schwere Komplikationen nach postoperativer Angina beobachten konnten. In diesem Zusammenhang ist ein Fall aus unserer Klinik noch bedeutungsvoll. Ein im November 1936 septumoperierter Student, Christian S., der damals auch schon prophylaktisch mit Lecibis behandelt wurde, bekam nach seiner auf eigenen Wunsch erfolgten Entlassung zu Hause wohl eine sogenannte Heimkehrerangina und starb nach drei Tagen anscheinend an Halsphlegmone und Kehlkopfödem.

Welches Verhalten zeigten nun die genuinen Anginen gegenüber der Lecibis-Behandlung? Im allgemeinen pflegt der Ablauf der genuinen Angina, wie oben bereits erwähnt, um 1—2 Tage länger zu sein. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der mit Lecibis behandelten Fälle betrug während der Versuchsmonate 3—4 Tage. Auch hier ergaben sich den postoperativen Anginen gleichgelagerte Verhältnisse. Die Beläge auf den Tonsillen waren nur gering und verschwanden schon nach kurzer Zeit, eine Beobachtung, die im Gegensatz zu den Feststellungen *Isselhards* steht, der nach Verabreichung von Wismut oftmals eher ein anfängliches Zunehmen der Beläge beobachtete. Die subjektiven Beschwerden ließen aber keine wesentliche Besserung erkennen, wie auch die Temperaturen keine merkliche Beeinflussung aufzeigten.

Wie andere Autoren in ihren Veröffentlichungen hervorheben, konnten ebenfalls bei uns Peritonsillarabszesse nicht vermieden werden. Bei allen inter- oder postanginösen Peritonsillarabszessen war die Inzision notwendig. Hierbei vermißte man jegliche therapeutische Wirksamkeit des Lecibis. Plaut-Vincentanginen wurden von uns nicht mit Lecibis behandelt.

Im übrigen verliefen fast alle Fälle ohne schwere Krankheitserscheinungen, wie auch postanginöse Komplikationen nicht beobachtet werden konnten.

Zusammenfassung.

An der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenkranke zu München wurden in Fortsetzung früherer klinischer Untersuchungen über die prophylaktische und therapeutische Wirksamkeit von Prontosil auf die postoperative und genuine Angina gleichlaufende Untersuchungen mit der vielfach empfohlenen Wismutbehandlung angestellt. Durch vorbeugende Lecibis-Injektionen gelang es nicht, das Auftreten postoperativer Anginen nach endonasalen Eingriffen zu verhüten. Auch eine zahlenmäßige Herabsetzung der Anginahäufigkeit in den einzelnen Monaten war, wie die Vergleichsmonate der Vorjahre zeigen, nicht festzustellen. Die von anderer Seite nach Wismutbehandlung beschriebene Abkürzung der Krankheitsdauer konnten wir, weder gemessen an den subjektiven Beschwerden, noch an dem örtlichen Befund, noch hinsichtlich der Dauer und Höhe der Fiebererscheinungen, bestätigen. Diese Ablehnung eines günstigen Einflusses der Wismutbehandlung gilt sowohl für den Verlauf der genuinen als auch dem der postoperativen Angina. Auch Komplikationen, vor allem die Bildung von peritonsillären Abszessen, ließen sich durch die prophylaktische und therapeutische Wismutbehandlung nicht verhindern.

Am Schlusse meiner Arbeit darf ich es als angenehme Pflicht ansehen, Herrn Professor Dr. med. et phil. Brünings, als Chef unserer Klinik, für die gütige Überlassung des Materials ergebensten Dank zu sagen. Mein verbindlichster Dank gilt Herrn Oberarzt Dr. Greifenstein für die viele Mühe und die Anregungen, die er mir zu dieser Arbeit gegeben hat.

Schrifttum

Barkan, Kingisepp, Olesk: Resorptions- und Ausscheidungsversuche mit Lecibis, einem injizierbaren Wismutpräparat. Dtsch. Med. Wschr. 1935, H. 25, S. 997.

Bartels: Zur Frage der Wismutbehandlung unspezifischer Anginen im Kindesalter. Kinderärztl. Praxis, Jg. 9, H. 7.

Berberich: Die Wismutbehandlung der Angina. Klin. Wschr. 1937, Nr. 4, S. 122—124.

Boese: Behandlung der akuten eitrigen Angina mit Wismutsalzen. Dtsch. Med. Wschr. 1936, H. 14, S. 776.

Buhre: Die Behandlung der Angina mit Wismutinjektionen. Med. Welt 1938, H. 39, S. 1394.

Eigler: Studien über Angina und Wetter usw. Hals- usw. Arch., Bd. 134, S. 119 ff.

Fischl: Lecibis, ein besonders wirksames Wismutpräparat. Wiener Med. Wschr. 1936, Nr. 44.

Fuge: Behandlung der Puerperalsepsis mit Prontosil. Dtsch. Med. Wschr. 1935, H. 42, S. 1672.

Geßner: Nachprüfung zur Frage der postoperativen Angina. Inaug.-Diss., Univ.-Klinik f. Hals- usw. Kranke, Marburg 1936.

Greifenstein: Untersuchungen zur Meteoropathologie und Prophylaxe der postoperativen Angina. Arch. usw. -Heilk. 1936, Bd. 142, H. 1.

Herbst: Spitalsangina, ihre Ursachen usw. Passow-Schaefer-Beitr., Bd. 28, H. 1, S. 1.

Hoppe: Klinische Untersuchungen über die prophylaktische und therapeutische Wirksamkeit von Prontosil auf die postoperative und genuine Angina. Inaug.-Diss., Univ.-Klinik f. Hals- usw. Kranke, München 1936.

Imhof: Ein Beitrag zur Wismutbehandlung der Angina. Münch. Med. Wschr. 1938, H. 27, S. 1028.

Isselhard: Wismutanginen. Münch. Med. Wschr. 1937, H. 19, S. 737.

Köhler: Die Wismutbehandlung von Anginen im Kindesalter. Kinderärztl. Praxis 1937.

Klee und *Römer:* Prontosil bei Streptokokkenerkrankungen. Dtsch. Med. Wschr. 1935, H. 7, S. 253.

de Mello: 130 Fälle akuter Angina bei Kindern mit Wismut geheilt. Jahrbuch d. Kinderheilk. 1935, H. 4.

Mies: Experimenteller Beitrag zur Frage der Angina traumatica. Arch. Hals- usw. Heilk., Bd. 135, S. 52 ff.

Monteiro: Zbl. f. Hals- usw. Heilk. 1934, Bd. 23, H. 9, S. 546; 1936, Bd. 26, H. 4. S. 164; 1936, Bd. 26, H. 6, S. 259.

Nuernbergk: Über die Wismutbehandlung der unspezifischen Angina. Hals- usw. Arzt, Bd. 27, I., H. 5—6.

Sallak: Die Behandlung der Syphilis mit lipoidlöslichen Wismutpräparaten usw. Inaug.-Diss., Hautklinik der Universität „König Ferdinand", Cluj-Klausenburg.

Schmid-La-Baume: Über Wismutanreicherungsversuche im Zentralnervensystem bei Tieren. Zbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankheiten, Bd. 49, H. 1—2.

Schranz: Zur Sepsisbehandlung mit Prontosil. Münch. Med. Wschr. 1935, H. 11, S. 419.

Stiehr: Erfahrungen bei der Behandlung eitriger Anginen mit einem Wismutpräparat (Etosio). Münch. Med. Wschr. 1935, H. 44, S. 1761.

Uffenorde und *Giese:* Angina und Wetter (Verlag Curt Kabitzsch, Leipzig). Sonderdruck aus Fol. oto-laryng. 1. Teil: Zschr. f. Laryngol., Bd. 20.

Waldapfel: Hals- usw. Heilk. 1932, S. 400.

Zeidler: Die Behandlung der Angina mit dem Wismutpräparat „Lecibis". Münch. Med. Wschr. 1938, H. 14, S. 512.

Lebenslauf

Ich wurde am 19. Oktober 1910 in Apolda geboren, besuchte dort nach dreijähriger Vorschulzeit das Reformrealgymnasium, wo ich 1929 das Abitur bestand. Anschließend widmete ich mich dem Studium der Medizin an der Universität zu München. Dort legte ich die ärztliche Vorprüfung ab und bestand im Jahre 1935 ebenfalls an der Universität zu München das medizinische Staatsexamen. Während meiner Medizinalpraktikantenzeit war ich auf der medizinischen Abteilung des Krankenhauses München r. d. I. tätig. Nach erfolgter Bestallung blieb ich als Volontär daselbst noch drei Monate, um dann als Vertragsarzt im RAD. die ärztliche Betreuung von drei Arbeitslagern im Allgäu zu übernehmen. Im Anschluß an eine hierauf folgende militärische Übung trat ich als Volontär in die Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke in München ein, wo ich die Fachausbildung erhalten will.